Aus der inneren Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses zu Halle a. S.
Leitender Arzt: Prof. Dr. Winternitz.

Ein Fall von Bence Jonesscher Albuminurie mit multiplen Myelomen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der vereinigten
Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg
vorgelegt am 25. Oktober 1919 von

Hans Kirst aus Halle a. S.

Druck: Heinr. Rohmann, Bockenem.
1920.

Aus der inneren Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses zu Halle a. S.
Leitender Arzt: Prof. Dr. Winternitz.

Ein Fall von Bence Jonesscher Albuminurie mit multiplen Myelomen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt am 25. Oktober 1919 von

Hans Kirst aus Halle a. S.

Druck: Heinr. Rehmann, Bockenem
1920.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Prof. Dr. Winternitz. Dekan: Geh. Rat Prof. Dr. Schieck.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Ein gut charakterisierter Fall, bei dem die Diagnose multiples Myelom schon bei Lebzeiten durch die Anwesenheit des Bence Jonesschen Eiweißkörpers gestellt werden konnte, gibt die Veranlassung zu den nachfolgenden Betrachtungen.

Es würde zu weit führen, auf alle bisher beschriebenen Fälle von Bence Jonesscher Albuminurie einzugehen, da die Literatur nach 1900 von Jahr zu Jahr erheblich zugenommen hat, und bisher über 100 Fälle veröffentlicht worden sind. Dies ist wohl dem Umstande zu verdanken, daß durch die Veröffentlichung fast jeden bekannt gewordenen Falles die Kenntnis dieser Krankheitserscheinungen in weitere Kreise getragen, und das Interesse dafür erweckt worden ist. Denn es gibt nur wenig Krankheiten, bei denen wir auf Grund eines abnormen chemischen Urinbefundes die Diagnose und den Sitz des vorliegenden Leidens so sicher erkennen können wie bei Anwesenheit des Bence Jonesschen Eiweißkörpers. Da bereits Arbeiten vorliegen, die die veröffentlichten Fälle zusammengefaßt und deren Inhalt genau angegeben haben, werde ich mich nur auf das beschränken, was mir von dem bisher Veröffentlichten für die Kenntnis der Krankheit wichtig zu sein scheint.

Im Jahre 1847 fand Bence Jones im Harn eines an osteomalacischen Erscheinungen leidenden Patienten den später nach ihm benannten Eiweißkörper. Als Hauptcharakteristikum führte er die Gerinnung bei

50-60° Wärme an, die ſich beim Kochen löſte und in der Kälte wieder auftrat. Die in der Kälte erhaltene Fällung durch Salpeterſäure löſte ſich bei n Erhitzen. Im übrigen zeigte der Körper die Eigenſchaften des Eiweißes. Der Kranke, der von Mac Intyre genau beobachtet worden war, hatte längere Zeit nach einem Unfall über quälende Schmerzen in Bruſt, Rücken und Lenden zu klagen. Objektiv beſtanden große Bläſſe, Kyphoſe und Druckſchmerzhaftigkeit der Rippen, der Wirbelſäule und des Beckens. Im Urin wurden neben dem vorhin charakteriſierten Eiweißkörper, der etwa in 6,7% = 73 g pro die vorhanden war, mikroskopiſch auch zuweilen Cylinder gefunden.

Durch Kühne wurde dann 1883 der Eiweißkörper, der bei einem von Stokvis 1869 beobachteten Falle von ſcheinbarer Oſteomalacie wiedergefunden wurde, genau unterſucht und als Hemialbumoſe identifiziert. Nach ſeiner Anſicht war es ein Körper, der ſeiner chemiſchen Stellung nach zwiſchen Eiweiß und Peptone eingereiht werden kann. Es gelang ihm bei Verdauungsverſuchen, Pepton, Tyroſin und Leucin daraus abzuſpalten. Seit jener Zeit ſprach man von Bence Jonesſcher Hemialbumosurie.

Von beſonderem Intereſſe iſt Kahlers Fall, der 8 Jahre beobachtet werden konnte. Die in der Leiſten- und Schultergegend auftretenden Tumoren ließen die zuerſt geſtellte Diagnoſe Oſteomalacie ſchon intra vitam ſehr zweifelhaft erſcheinen. Die mikroskopiſche Unterſuchung eines bei der Sektion erhaltenen Drüſenſtückes ergab dann Oſteosarkom, ſogenanntes Myelom. Infolge dieſer Beobachtung unternahm es Kahler, das Krankheitsbild gegenüber der Oſteomalacie abzugrenzen und als eine Krankheit ſui generis anzuſehen.

Differentialdiagnoſtiſch wichtig für ſie iſt nach ſeiner Anſicht das Fehlen der Knochenbiegſamkeit und das Auftreten von Knochenſchwellungen. Dieſe beſchränken ſich auf das Rumpfskelett und neigen allmählich zu Verbiegungen der Wirbelſäule und zu Spontanfakturen. Die einhergehenden großen Schmerzen erſcheinen in Intervallen, nach denen die Patienten ziemlich ſchmerzfrei ſind. Als Folgeerſcheinungen treten neuralgiſche Schmerzen, Paräſtheſien, Lähmungen infolge Kompreſſionsmyelitis, viscerale Algien und Beklemmungen auf. Der Tod erfolgt meiſt an Marasmus oder einer intercurrenten Krankheit. Nach ſeiner Meinung handelt es ſich auch in den beiden erſten, von Bence Jones und Stokvis beſchriebenen Fällen nicht um Oſteomalacie, ſondern ebenfalls um multiples Myelom. Denn bei Stokvis Patienten, bei dem keine Sektion gemacht wurde, geht die Diagnoſe aus dem Symptomenkomplex hervor, und als multiples Myelom kann man den mikroskopiſchen Befund des Tumorſtückes im Bence Jonesſchen Falle deuten. — Es iſt nämlich zu bedenken, daß die Kenntnis der Knochenmarkserkrankungen damals noch recht gering war. Die erſten pathologiſch anatomiſchen Beobachtungen ſtammen erſtvon Ruſtizky 1873. Bei dem Kahlerſchen Falle handelt es ſich auch nicht um ein eigentliches Myelom, ſondern, wie Hirſchfeld ſpäter nachgewieſen hat, um ein Endotheliom.

Bozzolo brachte 1897 auf dem italieniſchen Kongreß für innere Medizin den Namen „Kahlerſche Krankheit" für die zuerſt von Kahler beſchriebenen Erſcheinungen in Vorſchlag. Neuerdings hält Sternberg den Ausdruck „Kahlerſcher Symptomenkomplex" für richtiger, da die von Kahler angegebenen Symptome das Krankheitsbild nicht erſchöpfen.

Den bei Kahlers Fall im Urin gefundenen Körper bezeichnete Huppert als Heteroalbumoſe. Ausführliche Unterſuchungen über die chemiſche Natur des Eiweißkörpers brachten ferner Zeehuiſen, Matthes, Roſin-Süßmann und Ellinger. Sämtliche Autoren rechneten ihn jedoch ebenfalls zu den Albumoſen.

Magnus Levy (1900) war der erſte, der den Körper als echtes, genuines Eiweiß erkannte. Er ſchlug deshalb ſtatt „Albumoſurie" den Ausdruck Bence Jonesſche „Albuminurie" vor, der allgemein anerkannt wurde.

Durch Verdauungsverſuche gelang es ihm, in dem Körper Protoalbumoſe, drei ſogenannte ſekundäre, durch größeren Ammonſulfatzuſatz fällbare, Albumoſen und zwei Peptone nachzuweiſen Dieſe Subſtanzen hatten dieſelben Eigenſchaften wie die entſprechenden des Serum albumins und -globulins. Hetero albumoſe und Nuklein konnte er jedoch nicht finden. Verdauungsverſuche ſind ſchon von Kühne, Matthes und Ribbink angeſtellt worden. Sie überſahen jedoch die primären Albumoſen und fanden nur Deuteroalbumoſen und Peptone, da der Körper ſehr ſchnell verdaut wird. Das von Matthes außerdem noch gefundene Nuklein ſtammt nach Neumeiſter nicht vom Bence Jonesſchen Körper, ſondern von einem zufällig im Urin vorhandenen Nukleoalbumin. Den fundamentalen Unterſchied von Bence Jonesſchem Körper und Heteroalbumoſe konnte Magnus Levy durch ihr verſchiedenes Verhalten bei einigen weiteren Unterſuchungsmethoden klarſtellen.

Ferner gelang es ihm, den Körper quantitativ in der Hitze beim erſtmaligen Erwärmen durch Fällung auszuſcheiden. Es trat dann trotz weiteren Erhitzens

keine Löſung wieder ein. Zu dieſem Verſuche verdünnte er 10 ccm Urin mit 40 ccm Waſſer und erwärmte langſam auf dem Waſſerbade. Je langſamer er erwärmte deſto vollſtändiger war die Ausfällung bei 100°. Er hat ſomit gezeigt, daß die in der Hitze eintretende Löslichkeit des Niederſchlages, die bisher die Veranlaſſung war, den Körper zu den Albumoſen zu rechnen, nur von äußeren Bedingungen abhängig iſt.

Als Beweis dafür, daß es ſich alſo um eine den echten Eiweißkörpern nahe ſtehende Subſtanz und nicht wie früher angenommen wurde, um einen albumoſeähnlichen Körper handelt, führt er drei Punkte an, die nur den echten Eiweißkörpern eigen ſind: 1) die Spaltung in die primären und ſekundären Verdauungsprodukte der Eiweißkörper bei der Pepſinverdauung, 2) die eben erwähnte vollſtändige Koagulierbarkeit und 3) die Albuminatbildung. Der Körper ſteht alſo über den Albumoſen, da er dieſe Produkte abzuſpalten geſtattet. Wegen ſeiner relativen Löslichkeit konnte er jedoch bisher noch in keine beſtimmte Gruppe der echten Eiweißkörper eingereiht werden.

Magnus Levy iſt es ferner gelungen, durch Zuſatz von einer beſtimmten Menge von Ammonſulfatlöſung nach vier Monaten den Bence Jonesſchen Körper zur Kriſtalliſation zu bringen. Auf eine ähnliche Methode ſtellten Gutterink und de Graaf kriſtalliſierten Bence Jonesſchen Körper in größerer Menge dar und machten mit dieſem völlig reinem Material Verdauungsverſuche. Es gelang ihnen, den Körper bis auf Aminoſäuren zu ſpalten. Leucin, Tyroſin, Hiſtidin, Arginin, Lysin und Glykokoll wieſen ſie als Spaltungsprodukte nach. Abderhalden und Roſtoski fanden außerdem noch Alanin, Pyrolidinkarbonſäure, Glutaminoſäure, Asparaginſäure

und Phenylalanin in dem Körper. Qualitativ zeigte alſo der Bence Jonesſche Körper dieſelbe Zuſammenſetzung wie die bisher unterſuchten Eiweißkörper. Quantitativ ſteht er dem Serumalbumin und -globulin nahe.

Die Frage, wo und wie der Bence Jonesſche Eiweißkörper zuſtande kommt, iſt bisher noch nicht einwandfrei feſtgeſtellt. Die älteren Autoren nahmen allgemein an, daß er ein Produkt der Myelome wäre. Magnus Levy weiſt zuerſt auf das Mißverhältnis von Größe der Tumoren und Menge des ausgeſchiedenen Eiweißkörpers hin. Er hält es für ſehr unwahrſcheinlich, daß von ganz kleinen Geſchwülſten täglich bis 70 g des Körpers gebildet werden können. Außerdem liegen Beobachtungen vor, bei denen im Beginn der Krankheit, wo alſo die Geſchwülſte erſt im Wachſen begriffen ſind, die Menge der Ausſcheidung am größten war, während ſie kurz vor dem Tode immer weniger wurde oder ſogar ganz fehlte. Nach ſeiner Meinung wäre die Bildung des Körpers im ganzen Knochenmark nicht ohne weiteres von der Hand zu weiſen. Nahe liegender erſcheint ihm aber die Annahme, daß er aus dem Nahrungseiweiß ſtamme. Die Frage, ob der Körper direkt aus dem Nahrungseiweiß oder indirekt erſt nach Umwandlung in normales Körpereiweiß in den Harn übergeht, läßt er offen.

v. Dekaſtello hält ebenfalls die Bildung des Körpers im Tumor für ausgeſchloſſen. Denn es wäre völlig unverſtändlich, daß die hiſtologiſch verſchiedenartigſten Tumoren alle denſelben Körper bilden ſollten. Dann müßte man ihn auch finden, wenn die Tumoren außerhalb des Knochenmarkes ſitzen. Er hält nicht die Tumoren ſelbſt, ſondern das gereizte, reſtierende Knochenmark für die Bildungsſtätte. Unter dieſer

Vorausſetzung ließe ſich auch die Abnahme der Menge und das völlige Verſchwinden des Körpers vor dem Tode erklären, da die Tumoren nach und nach die ganze Markhöhle einnehmen, und kaum noch Mark übrig bleibt.

Voit und Salvendi nahmen an, daß dieſe eigentümliche Modifikation des Eiweißes nicht in den Tumorzellen ſelbſt, ſondern durch die Tätigkeit der Tumorzellen aus dem im Körper zirkulierenden Eiweiß gebildet werden. Ihre Stoffwechſelverſuche ergaben, daß die Menge der ausgeſchiedenen Subſtanz in erſter Linie von der Geſamteiweißzerſetzung und in geringem Grade von der Beteiligung des Körpereiweißes abhängig iſt.

Bei den von Maſſini angeſtellten Stoffwechſelverſuchen lief die Menge des zugeführten Nahrungseiweißes der des ausgeſchiedenen Bence Jonesſchen Körpers parallel. Er verlegte jedoch die fermentative Einwirkung nicht wie Voit und Salvendi in die Tumorzellen, ſondern wie v. Deckaſtello in das reſtierende, gereizte Knochenmark.

Im Gegenſatz zu Maſſini und Voit und Salvendi war bei Allard und Weber die Ausſcheidung von der Art und Menge des zugeführten Nahrungseiweißes unabhängig. – Mir ſcheint Maſſinis Anſicht der Wirklichkeit am meiſten zu entſprechen.

Abderhalden und Roſtoski haben noch nachgewieſen, daß der Bence Jonesſche Körper nicht aus Nahrungseiweiß direkt, ſondern erſt nach Umwandlung desſelben in Körpereiweiß gebildet wird. Dieſe Entſcheidung war bei Magnus Levy offen geblieben. Somit iſt bewieſen, daß das Bence Jonesſche Eiweiß kein körperfremdes Eiweiß iſt.

Die im Urin gefundene Menge ſchwankte in den

einzelnen Fällen zwischen $^1/_4\,^0/_{00}$ und 6,7 %. Außer im Urin wurde der Körper noch von Hutchinson, Machod und Askanazy im Knochenmark, von Zeehuisen in den Geschwulstmassen, von Reach in der Milz und von Ellinger in der Ascitesflüssigkeit und im Blute angeblich gefunden. Alle konnten jedoch nur albumoseähnliche Körper nachweisen. Da jedoch recht eingreifende Methoden angewandt wurden, muß man dabei auch an Abspaltung von Eiweißkörpern aus den behandelten Organsubstanzen denken. Einwandfrei konnte aber der Bence Jonessche Körper im Blute meines weiter unten beschriebenen Falles durch Anaphylaxieversuche an Meerschweinchen von Abderhalden nachgewiesen werden, was ich schon hier kurz erwähnen möchte.

Interessant ist noch das Verhalten der Nieren dem Bence Jonesschen Körper gegenüber, da bei der Mehrzahl der veröffentlichten Fälle degenerative oder entzündliche Veränderungen an den Nieren beschrieben sind. v. Dekastello hat sich eingehend mit der Frage befaßt und die Fälle daraufhin statistisch zusammengestellt. Er nimmt an, daß nicht der Bence Jonessche Körper primär die Nieren schädigt, wie bis dahin geglaubt wurde, sondern daß durch die Tumoren auf toxischem Wege schon makroskopisch mehr oder weniger nachweisbare Veränderungen hervorgerufen werden. Nur die geschädigte Niere läßt den Bence Jonesschen Körper hindurchtreten. Dies wird auch durch die Tierversuche von Ellinger, Abderhalden und Rostoski und ihm selbst bewiesen; denn bei keinem Versuchstier, das Bence Jonessche Körper injiziert bekommen hatte, konnte die Substanz im Urin nachgewiesen werden, solange die Nieren intakt waren. Als Übereinstimmung hiermit ist anzusehen, daß der Körper

durch tierische Membranen nicht dialysiert. Da der Körper leichter als Serumeiweiß durch die geschädigten Nieren tritt, wurde öfters zu Lebzeiten nur der Körper im Urin gefunden trotz schwerer Nierenschädigung wie die Sektion später zeigte. Nach seiner Meinung tritt diese toxische Schädigung nur bei Myelomatose auf, während bei Carcinomen und Leukämie, die die Nieren intakt lassen, die Nierenerkrankung eine zufällige Komplikation sein muß. Deshalb findet man den Bence Jonesschen Körper bei solchen Fällen so selten im Urin. Diese Frage kann man entscheiden, wenn man in Zukunft im Blute von Carcinomkranken und Bukämischen, bei denen man Knochenmarksveränderungen vermutet, den Bence Jonesschen Körper zu finden sucht.

Bei allen anerkannten Fällen von Bence Jonesscher Albuminurie hat es sich immer um Knochenmarksveränderungen gehandelt. In der Mehrzahl der Fälle waren es Knochenmarkstumoren. Die bisher beobachteten, dem histologischen Bau nach recht verschiedenen Tumoren kann man einteilen in:

1.) eigentliches Myelom. Dieses wurde bei weitem am häufigsten gefunden. Rustizky definierte diese Geschwulstform als Hyperplasie des normalen Knochenmarkes, die in erster Linie das rote Mark der Wirbel, Rippen und Schädelknochen betrifft. Metastasen in anderen Organen fehlen nach seiner Ansicht. Neuerdings werden die Myelome nach ihrem histologischen Bau eingeteilt. Am häufigsten wurden kleine Lymphozyten, sodann große lymphoide Zellen gefunden. Es sind jedoch auch Fälle von neutrophilen Myelocyten (Sternberg), Plasmazellen (Aschoff, Guczinski und Reichenstein) und sogar Erythroblasten (Ribbert) beobachtet worden.

2) Multiple kleinzellige Rundzellenſarkome mit Metaſtaſenbildung (Stokvis, Buchſtab-Schapoſchnikows).

3) Multiple Chondrosarkome (Seegelken),

4) multiple Endotheliome, (Kahler, Marckwald)

und 5) Carcinommetaſtaſen im Knochenmark (Boſton Oerum, Boggs).

Bence Jonesſche Albuminurie iſt ferner feſtgeſtellt worden bei lymphatiſcher Leukämie. Askanazy hat als erſter einen derartigen Fall beſchrieben. Das Leiden begann mit zunehmender Schwellung der Halsdrüſen. Später traten Ödeme der unteren Extremitäten und Auftreibung des Leibes auf. Der Arzt ſtellte zunächſt Nierenentzündung und Geſchwulſt im Leibe feſt. Die genauere Unterſuchung ergab generaliſierte Drüſenſchwellung, die bei den meſenterialen und abdominalen Drüſen beſonders groß war, und eine erhebliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Es wurden e36 000 weiße Blutkörperchen gezählt, von denen der größte Teil kleine Lymphozyten waren. Der Harn enthielt 1 ‰ Bence Jonesſchen Körper, jedoch kein Albumen. Infolge plötzlich auftretenden Lungenoedems Exitus letalis. Bei der Sektion fand man in den Knochen ein dickbreiiges, dunkelfleiſchfarbenes Mark. Hier und da waren einzelne kleinſte, graufleckige Inſeln zu ſehen. Die Rippenknochen waren ſo dünn, daß man Pergamentkniſtern feſtſtellen konnte. Dieſe Veränderungen wurden einwandfrei als leukämiſche diagnoſtiziert. Die Nieren zeigten cyſtiſche Veränderung und einige narbige Einziehungen. Es handelte ſich alſo auch in dieſem Falle um eine ſchwere Veränderung des Knochenmarkes, neben der eine Nierenſchädigung einherging.

v. Dekaſtello hat daraufhin bei 9 Fällen von lym-

phatiſcher Leukämie genaue Urinunterſuchungen angeſtellt und 2 weitere Fälle von Bence Jonesſcher Albuminurie veröffentlichen können. Es handelte ſich beide Male um gut charakteriſierte Fälle von lymphatiſcher Leukämie, bei denen außer dem Bence Jonesſchen Eiweißkörper keine Symptome einer Knochenmarkserkrankung vorhanden waren. Im Urin waren mikroskopiſch hyaline und grobgranulierte Cylinder, und bei dem einen ſogar Erythrozyten zu finden. Intereſſant iſt, daß bei der Radiotherapie die Zuſammenſetzung des Blutes und der Geſamtzuſtand der Kranken ſich weſentlich änderten, während die Ausſcheidung des Körpers immer konſtant blieb. Sektion wurde nicht gemacht, da die Patienten ambulant waren. Trotzdem nimmt er an, daß wie bei Askanazys Fall ſchwere leukämiſche Knochenmarksveränderungen vorgelegen haben, die infolge der Nierenſchädigung zur Bence Jonesſchen Albuminurie geführt haben. Jedenfalls iſt durch dieſe 3 veröffentlichten Fälle bewieſen, daß der Bence Jonesſche Körper auch bei leukämiſchen Veränderungen des Knochenmarkes auftreten kann.

Einige Autoren glaubten, daß auch ſyphilitiſche Veränderungen die Bence Jonesſche Albuminurie hervorrufen könnten. Genauere Unterſuchungen haben jedoch ergeben, daß der bei ſyphilitiſchen Knochenerkrankungen gefundene Eiweißkörper nicht mit dem Bence Jonesſchen identiſch war, oder aber, daß die Knochenmarkserkrankung nicht ſyphilitiſcher Natur war; trotzdem früher einmal eine Infektion ſtattgefunden hatte. Bei dem von J. Parkes-Weber beſchriebenen Falle gehen Syphilis, die ſich durch ein Zungengumma äußerte, und ſarkomatöſe Knochenmarksveränderungen nebeneinander her.

Die zunächſt als Oſteomalacie veröffentlichten Fälle ſind ſpäter alle als multiples Myelom erkannt worden.

Von den Krankheitserſcheinungen ſteht außer den Knochenveränderungen in einigen Fällen eine hochgradige Anämie im Vordergrunde. Einen derartigen Fall hat zuerſt Ellinger beſchrieben. Der Patient kam wegen Froſtgefühls, hohen Fiebers, Bläſſe und leichten Ikterus in Behandlung. Später traten Ödeme und im Urin neben Spuren von Albumen der Bence Jonesſche Körper auf. Das kliniſche Bild einer progreſſiven Anämie trat deutlich hervor. Hämorhagiſches Sputum Haut-, Höhlen- und Gelenkhydrops und Retinalblutungen traten auf, und unter Dyspnoe erfolgte Exitus letalis. Erſt in den letzten Lebenstagen fand man geringe Druckſchmerzhaftigkeit des Sternums, ein Symptom, daß außer dem Vorhandenſein des Bence Jonesſchen Körpers im Urin auf eine Knochenmarkserkrankung hinwies. Trotz dieſes bei Lebzeiten geringen Befundes von ſeiten des Skelettſyſtems fanden ſich bei der Sektion auf der Innenſeite der Rippen zahlreiche bis haſelnußgroße Tumoren. Die abnorme Beweglichkeit der Rippen im Bereiche der Verdickungen wies ſogar auf Spontanfrakturen hin. In den Rippen, dem Sternum und den Wirbeln ſah man im Mark zahlreiche Veränderungen, die mikroskopiſch als Myelome erkannt wurden. Auch in dieſem Falle waren die Nieren erkrankt. Seine Beobachtung gab ihm Veranlaſſung, bei der Verſchiedenheit der kliniſchen Bilder 2 Kategorien aufzuſtellen: 1.) Fälle, die unter ausgeſprochenen Symptomen vonſeiten des Knochenſyſtems langſam verlaufen, und 2.) Krankheitsbilder, bei denen anämiſche Erſcheinungen mit fortſchreitender Entkräftung im Vordergrunde ſtehen. Die außerordentlichen diag-

noſtiſchen Schwierigkeiten, die die Knochenmarkstumoren bieten, ſeien jedoch mit einem Schlage behoben, wenn der Bence Jonesſche Körper im Urin zu finden iſt. Ein dem von Ellinger beſchriebenen ähnlicher Fall iſt noch von Anders und Boſton beobachtet worden.

In mehreren Fällen ſtehen Erſcheinungen vonſeiten des Nervenſyſtems im Vordergrunde. Die ſchweren nervöſen Erſcheinungen, wie neuralgieforme, ausſtrahlende Schmerzen, viscerale Algien und bulbäre Symptome ſind nach Senator wohl als degenerative Veränderungen zu erklären, die auf toxiſchem Wege durch die Tumoren zuſtande kommen. In einigen Fällen ſind auch typiſche Kompreſſionserſcheinungen des Rückenmarkes beſchrieben, was für eine hochgradige Zerſtörung der Wirbelkörper ſpricht.

Zu erwähnen wäre noch, daß bei einem von Fitz beſchriebenen Falle Bence Jonesſche Albuminurie bei einer Frau mit Myxödem aufgetreten iſt. Außerdem beſtanden Schmerzen in den Schultern und Steifigkeit in den Gliedern. Da keine Sektion gemacht wurde, ſchien durch die Veröffentlichung dieſes Falles zunächſt die bisherige Annahme, daß das Auftreten des Bence Jonesſchen Körpers im Urin nur beweiſend für ſchwere Knochenmarksveränderungen ſei, nicht immer zutreffend zu ſein. Später kam man jedoch zu der Erkenntnis, daß das Myxoedem, das durch Thyreoidintabletten gebeſſert wurde, während die Bence Jonesſche Albuminurie unverändert weiter beſtehen blieb, neben einer Knochenmarkserkrankung einherging. Die Frau iſt jedoch geſtorben, bevor die Knochenmarkserkrankung größere Beſchwerden gemacht hat.

Nach den veröffentlichten Fällen iſt die Bence Jonesſche Albuminurie eine Erkrankung, von der in

erſter Linie das höhere Lebensalter betroffen wird. Frauen erkrankten viel ſeltener als Männer daran. Als Urſache wurde in einer Reihe von Fällen ein längere Zeit vorausgegangener Unfall angegeben. Die Dauer der Krankheit ſchwankte zwiſchen einigen Wochen und 8 Jahren. Heilung wurde bisher nicht beobachtet.

Therapeutiſch ſteht man der Krankheit machtlos gegenüber. Da man einen günſtigen Einfluß durch Arſenbehandlung bei malignen Lymphomen geſehen hatte, ſchlug Zahn dieſe Therapie wegen der Ähnlichkeit dieſer beiden Erkrankungen auch bei Myelomen vor. Bisher ſind jedoch bei Myelomen keine Erfolge damit verzeichnet.

Nachdem im Vorſtehenden ein kurzer Überblick der wichtigſten Erfahrungen gegeben wurde, zu denen die bekannt gewordenen Fälle von Bence Jonesſcher Albuminurie geführt haben, berichte ich über einen von Prof. Winternitz beobachteten Fall, den er mir zur Bearbeitung übergeben hat.

Anamneſe:

R. St., Kaufmann, 65 Jahre alt, ſtammt aus einer geſunden Familie. Vor 24 Jahren bekam er Gelenkrheumatismus, der nach mehreren Wochen ausheilte. Jedoch hatte er ſeit dieſer Zeit an Iſchias zu leiden und ging deswegen jedes Jahr einige Wochen ins Bad. Im Juli 1916 glitt er beim Beſteigen der Straßenbahn aus und fiel rückwärts auf das Straßenpflaſter. Hierbei renkte er ſich die rechte Schulter aus. Außerdem hatte er über ſtarke Schmerzen im Kreuz und auf der ganzen rechten Seite zu klagen. Nach mehrwöchentlicher Krankenhausbehandlung war er angeblich völlig wiederhergeſtellt. Im November 1917 traten im Anſchluß an eine kleine Anſtrengung wieder Schmerzen

an der rechten Hüfte und im Rücken auf. Im Februar 1918 wiederum nach körperlicher Anſtrengung ähnliche Schmerzen von großer Heftigkeit in der linken Rippen- und Lendengegend. Seitdem iſt das Allgemeinbefinden immer ſchlechter geworden. Er fühlte ſich matt und hatte am ganzen Körper über heftige Schmerzen zu klagen, die bald hier, bald dort auftraten. Hartnäckige Verſtopfung ſetzte ein. Er wurde bettlägerig. Der Hausarzt fand Eiweiß im Urin und ſtellte „Nierenentzündung“ feſt. Ende März anhaltende Kopfſchmerzen und ein, wenn auch nur vorübergehend, verwirrtes, aufgeregtes und verändertes Weſen. Kein Erbrechen. Im übrigen ſchwankte der Zuſtand wochenlang, bis er in den letzten Tagen des Aprils eine zunehmende Verſchlechterung erfuhr. Am 1. Mai ſtellte ſich Luftmangel ein und bald darauf Bewußtloſigkeit. Nach energiſchen Hautreizen kehrte die Beſinnung allmählich wieder zurück. Am nächſten Tage wurde der Patient ins Krankenhaus aufgenommen.

Status am 2. V. 18.

Großer, kräftig gebauter Mann mit gut entwickelter Muskulatur und ſehr reichlichem Fettpolſter. Geſichtsfarbe und ſichtbare Schleimhäute ſehr blaß.

Zunge wird gerade herausgeſtreckt und iſt nicht belegt.

Pupillen gleichweit, reagieren auf Lichteinfall.

An den inneren Organen ſind keine weſentlichen Veränderungen nachzuweiſen.

Senſorium nicht getrübt; jedoch liegt Patient apathiſch da und gibt nur ſchwerfällig auf Fragen Antwort. Keine Lähmungserſcheinungen.

Die Gegend zu beiden Seiten der Wirbelſäule, das Becken und einzelne Rippen werden als druck-

ſchmerzhaft angegeben. Jedoch bleiben die Punkte bei öfteren Betaſten nicht konſtant. Knochenauftreibungen oder Tumoren ſind nirgends zu fühlen.

Bei der Augenunterſuchung findet ſich auf dem linken Augenhintergrunde neben der Papille kleine Blutungen. Keine Retinitis albuminurica.

Blutbefund: Einfache Anämie, keine Anzeichen für perniciöſe Anämie oder Leukämie.

Blutdruck 130 mm Hg.

5. V. 18. Vormittags plötzlich Anfall von heftigen kloniſchen Krämpfen in beiden Armen und Beinen, beſonders links, kloniſche Zuckungen der Augäpfel nach links und tiefe Bewußtloſigkeit. Allmählich löſte ſich der Anfall. Bewußtſeinstrübung blieb jedoch zurück.

Am Nachmittag Wiederholung des Anfalles in gleicher Weiſe.

Abends ziemlich plötzlich ohne Zuckungen Exitus letalis.

Während der Beobachtungstage war Patient immer fieberfrei. Der Puls ſchwankte zwiſchen 80 und 100 Schlägen in der Minute. Die Urinmenge betrug 1000 bis 1350 ccm pro die. Spezifiſches Gewicht 1009-1010.

Der Urin war hellgelb, klar, zuweilen auch etwas trübe. Wenig weißflockiger Bodenſatz. Reaktion war ſauer. Mikroskopiſch fanden ſich ſehr zahlreiche, kurze granulierte Cylinder, daneben zellige Elemente aus der Niere und den Harnwegen. Außerdem ſah man einen Raſen von kleinſten, farbloſen Körperchen und Kügelchen.

Beim Erhitzen des Harns beginnt bei 55° eine raſch zunehmende Trübung, die dann bei ungefähr 60° vollſtändig iſt. Bei 70° fängt der Urin wieder an, ſich aufzuhellen. Bei 80° iſt völlige Löſung eingetreten

Beim Erkalten tritt bei etwa 75° wieder Ausfällung auf, die rasch zunimmt, jedoch nicht mehr so stark ist, wie vorher.

Schon dieses Verhalten - Eiweißausfällung beim Erwärmen auf ungefähr 50°, Lösung beim Kochen - läßt kaum einen Zweifel darüber aufkommen, daß wir es mit dem so charakteristischen Bence Jonesschen Eiweißkörper zu tun haben. Die weiteren Reaktionen konnten diese Annahme nur bestätigen.

Zuweilen blieb trotz längeren Kochens eine leichte Trübung bestehen, ein Zeichen, daß neben dem Bence Jonesschen Eiweiskörper auch noch anderes, natives Eiweiß vorhanden war. Die Menge dieser Globuline schwankte an den einzelnen Tagen. In allen zweifelhaften Fällen, in denen der Bence Jonessche Körper durch anderes Eiweiß verdeckt werden könnte, ist es daher ratsam, den Harn heiß zu filtrieren und dann abzuwarten, ob beim Erkalten Fällung eintritt. Alsdann ist der Versuch zu machen, sie durch Erhitzen wieder in Lösung zu bringen.

Erwärmt man den Urin und setzt nach Eintritt des Niederschlages verdünnte Salpetersäure zu, so tritt teilweise Lösung ein. Diese Lösung bleibt aus, wenn man dem Urin Kochsalz zusetzt, bezw. es tritt nach der durch Kochen erfolgten Lösung sofort wieder Fällung bei Zusatz von Kochsalz ein.

Bei Zusatz von verdünnter Salpetersäure in der Kälte fällt ein dicker, weißer Niederschlag aus; durch Schwefelsäure desgleichen. Bei Unterschichtung von Salzsäure tritt ein starker Eiweißring auf.

Mit Essigsäure und Ferrocyankalium entsteht leichte Trübung, die bei verdünntem Urin etwas stärker ist.

Durch Alkohol erfolgt Fällung.

Die Binretprobe des Urin gibt die charakteriſtiſche rotviolette Färbung.

Mit Esbachs Reagens $2^1/_2$ ‰ Eiweiß.

Kliniſche Diagnoſe: Bence Jonesſche Albuminurie mit multiplen Myelomen. Nephroſe.

Am 6. V. 18. wurde von Geheimrat Beneke die Sektion ausgeführt.

Befund:

Großer, ſehr kräftig gebauter Mann. Haut ausgeprägt bleich, prall. Gutes Fettpolſter, Muskulatur kräftig. Keine Ödeme.

Herzbeutel normal. Herz groß, etwas ſchlaff, blaß, weit. Keine Verfettungen. Normale Klappen.

Beide Lungen blutreich, ſtark ödematös. Bronchi o. B. Keine Pneumonie.

Milz mäßig vergrößert, weich, dunkelrotbräunlich, ſtark eiſenhaltig, etwas quellend.

Nebennieren groß, prall, nicht fetthaltig, braungelb. Nieren ſehr groß; Kapſel leicht abzulöſen. Oberfläche glatt, nicht feucht. Rinde blaßgrau, normale Zeichnung, nicht quellend. Keine Herderkrankung. Nierenbecken und Blaſe o. B. Proſtata groß, Samenblaſen ſehr ſtark gefüllt, Hoden ſehr groß, prall, hellgraugelb.

Leber mittelgroß. Oberfläche diffus feinhöckrig, dunkelbraunrot. Schnittfläche etwas derb, aber nicht höckrig, ſehr braunrot, eiſenreich. Azini nicht deutlich abgegrenzt. Keine Inſelbildung. Gallenblaſe groß, enthält reichlich Galle.

Magenſchleimhaut mäßig dick, blaß. Darm ſtark entwickelt, o. B. Retroperitonealdrüſen unverändert.

Die Wirbelſäule iſt im unteren Abſchnitte durch reichliche, friſchere, ſpondylitiſche Excrescenzen auf beiden Seiten der breiten Lendenzwiſchenwirbelſcheiben

etwas unförmlich breit. Letztere ſind, namentlich die 1.-4., ſtark degeneriert, faſt völlig durch große, horizontale Sprünge unterbrochen, trocken und brüchig. Der 2. Lendenwirbel iſt völlig in ſich zuſammengeknickt. Er enthält außer dichtem Knochengewebe mehrfach trockne, gelbe, nekrotiſche Teile, ſowie einige undeutlich als Geſchwulſtmaſſe zu erkennende, graurötliche, quellende, weiche Maſſen. Eine mäßig große, höckrige Wucherung dringt bis gegen die Dura ſpinalis von der Hinterfläche des Wirbels vor. Die anſtoßenden Wirbel ſind mehrfach durch ein Geſchwulſtgewebe durchſetzt, das von dem im allgemeinen dunkelgrauroten Knochenmark nur durch etwas größere Feuchtigkeit und leichtes Vorquellen zu unterſcheiden iſt. Die Geſchwulſtknoten nehmen zum Teil Lücken im Knochengewebe ein, ohne daß die anſtoßende Spongioſa irgendeine Reaktion aufweiſt. Der 3. Lendenwirbel zeigt noch etwas Einknickung. Die Erkrankung läßt ſich bis in die oberen Bruſtwirbel verfolgen. Das Sternum und die Beckenknochen enthalten eine mehr diffuſe, dunkelgraurote Markmaſſe, die nicht mit Sicherheit als Tumor erkannt werden kann. Die Rippen zeigen ähnliches Mark. An der 5. Rippe iſt innen unter der Pleura ein halbpflaumengroßer, knolliger Geſchwulſtknoten ausgewachſen, der einer Frakturſtelle der Rippen entſpricht.

Die Sekion konnte nicht weiter geführt werden, da die Angehörigen nur die Eröffnung der Bruſt- und Bauchhöhle zugegeben hatten.

Diagnoſe poſt mortem:

Multiple Myelome des Knochenſyſtems, leichte Nephritis, Lungenhyperämie und -ödem, beginnende Leberſcirrhoſe mit Milztumor und ſtarker Sideroſis.

Von beſonderer Bedeutung iſt der Nachweis des Bence Jonesſchen Eiweißkörpers im Blute des Patienten, der von Prof. Abderhalden erbracht wurde Das von 100 ccm Blut ausgepreßte Serum wurde mit der zehnfachen Menge Waſſer verdünnt und nach Zuſatz von 10% Kochſalz aufgekocht. Die Löſung wurde vom entſtandenen Eiweißniederſchlag heiß abfiltriert. Trichter und Auffangegefäß waren erwärmt. Man erhielt ein ganz klares Filtrat, wenn man es in kochendes Waſſer tropfen ließ. Bei etwa 60° trat Opalescens auf. Beim weiteren Abkühlen wurde die Trübung ſtärker, bis ſchließlich flockiger Niederſchlag eintrat. Beim Wiedererhitzen löſte ſich der Niederſchlag zum größten Teil. Ganz klar wurde die Löſung jedoch nicht. Vom Ungelöſten wurde heiß filtriert. Beim Erkalten trat wieder der Niederſchlag auf. Beim wiederholten Verſuch blieb wiederum beim Erhitzen eine leichte Trübung beſtehen, die abfiltriert wurde. Es iſt wohl darnach als ſicher anzunehmen, daß der beim Abkühlen ausgefallene Niederſchlag eine phyſikaliſche Veränderung eingeht.

Mit dieſem, aus dem Serum gewonnenen Bence Jonesſchen Eiweißkörper wurde ein Anaphylaxieverſuch gemacht. Einem Meerſchweinchen wurde etwa 0,1 g Eiweiß einverleibt. Der Eiweißkörper wurde in heißem Waſſer aufgenommen, und von der auf etwa 40° abgekühlten, trüben Löſung wurde in die Bauchhöhle eingeſpritzt. Das Kontrolltier erhielt dieſelbe Menge Menſchenſerumeiweiß. Nach 21 Tagen wurde bei denſelben Tieren Bence Jonesſcher Eiweißkörper eingeſpritzt. Bei dem mit Bence Jonesſchem Eiweiß vorbehandelten Tiere traten die typiſchen Erſcheinungen der Anaphylaxie auf. Das Tier wurde unruhig und

bekam Krämpfe. Kotentleerung trat ein. Die Temperatur ſank auf 30°. Nach kurzer Zeit Exitus. Das Befinden des Kontrolltieres war dagegen kaum geſtört.

Der Verſuch wurde bei 2 anderen Tieren wiederholt, jedoch mit dem Unterſchied, daß ſtatt des Bence Jonesſchen Eiweißes bei der Reinjektion diesmal Serumeiweiß verwandt wurde. Hierbei zeigte ſich, daß nun das mit Serum vorbehandelte Tier die typiſchen Erſcheinungen des Shokes bekam; während das mit Bence Jonesſchem Eiweiß vorbehandelte Tier geſund blieb.

Durch dieſe Verſuche iſt bewieſen, daß der Bence Jonesſche Eiweißkörper auch im Blute des Patienten vorhanden war.

Wenn man das geſamte Krankheitsbild in dieſem Falle noch einmal kurz zuſammenfaßt, ſo iſt als ſicher anzuſehen, daß die erſten Krankheitserſcheinungen, die - bei nachträglicher Würdigung - als Zeichen einer multiplen Knochenmarkserkrankung gedeutet werden können, im Anſchluß an den im Jahre 1916 erlittenen Unfall ſich einſtellten. Der ſchwere, fettleibige Mann glitt beim Beſteigen eines Straßenbahnwagens aus und fiel hart mit der rechten Schulter auf das Straßenpflaſter auf. Außer der Schulterverrenkung beſtanden noch heftige Schmerzen im Kreuz und auf der ganzen rechten Seite. Dieſe traten nach körperlicher Anſtrengung 1917 und im Februar 1918 zeitweilig wieder auf und verbreiteten ſich ſchließlich über den ganzen Körper, ohne daß beſtimmte Schmerzdruckpunkte hätten angegeben werden können. Da im Urin Eiweiß war, ſtellte der Arzt „Nierenentzündung" feſt. Ein Anfall von Bewußtloſigkeit wurde als urämiſche Erſcheinung aufgefaßt. Bei der Aufnahme beſtand Apathie, große

Bläſſe und Schmerzhaftigkeit am ganzen Körper. Patient machte einen ſchwerkranken Eindruck. Im Urin war neben zahlreichen, kurzen, granulierten Cylindern der Bence Jonesſche Eiweißkörper vorhanden. Der Bence Jonesſche Eiweißkörper wurde ferner noch im Blute nachgewieſen. 3 Tage ſpäter nach zweimaligem apoplektiformen Anfällen Exitus. Die Sektion beſtätigte die bei Lebzeiten geſtellte Diagnoſe: multiple Myelome mit Nephroſe.

Bei dem beobachteten Falle ſind alſo eine ganze Reihe von Symptomen vorhanden, wie ſie bei zahlreichen anderen Fällen dieſer Erkrankung gefunden ſind. Der Kranke war ein Mann im höheren Lebensalter. Als Krankheitsurſache wird ein Unfall angegeben. Es erhebt ſich nun die Frage, ob das vorhin geſchilderte Trauma wirklich für die Entſtehung der Knochenerkrankung verantwortlich gemacht werden kann. Die Möglichkeit iſt nicht von der Hand zu weiſen; vor allem iſt nicht auszuſchließen, daß durch das Trauma Krankheitsherde mobiliſiert wurden, oder daß wenigſtens auf ihre Entwicklung ein beſchleunigender Einfluß ausgeübt wurde. Die Frage kann unter Umſtänden vom Standpunkte der Unfallsgeſetzgebung große praktiſche Bedeutung gewinnen. Knochenverbiegungen und Spontanfrakturen konnten bei Lebzeiten wegen der Adipoſitas, der Schmerzempfindlichkeit und der Schwerfälligkeit des Patienten nicht feſtgeſtellt werden. Ihr Vorhandenſein wurde jedoch durch die Sektion beſtätigt. Perioden von heftigen Schmerzen wechſelten mit völlig ſchmerzfreien Zeiten. Auch hier beſtand eine hochgradige Anämie. Im Urin macht das zeitweilige Auftreten von nativem Eiweiß neben dem Bence Jonesſchen Körper ſchon bei Lebzeiten auf eine beſtehende

Nierenerkrankung aufmerksam, die durch die Sektion bestätigt wurde. Wertvoll für die weitere Erforschung der Krankheit ist der Nachweis des Bence Jonesschen Körpers im Blute des Patienten. Stoffwechselversuche konnten nicht gemacht werden, da der Patient moribund in Behandlung kam und nur wenige Tage in Beobachtung war. Die Krankheit hatte ungefähr 2 Jahre nach dem Auftreten der ersten „rheumatischen" Anzeichen zum Tode geführt.

Dieser Fall hat von neuem bewiesen, daß das Vorhandensein des Bence Jonesschen Eiweißkörpers im Urin von größter diagnostischer Bedeutung bei Affektionen des Knochenmarkes ist, die auf Geschwulstbildung oder lymphatischer Leukämie beruhen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Winternitz für die Überlassung des Falles und die gütige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden. Ein Fall von Bence Jonesscher Albuminurie. Zeitschrift für physiol. Chem. 1919. Bd. 106.
2. Abderhalden u. Rostoski. Beiträge zur Kenntnis des Bence Jonesschen Eiweisskörpers Zeitschrift f. physiol. Chem. 1905.
3. Aschoff. Pathologische Anatomie 1913.
4. Askanazy. Über die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence J. Körpers durch den Harn. D. Arch. f. kl. M. 1900
5. Boston. Bence Jones albumosuria with peculiar nervous phaenomena. D. med. Wochenschr. 1903. Literaturbeilage.
6. Cohn. Ueber Bence J. Albuminurie. Inaug. Diss Giessen 1912.
7. v. Dekastello. Beiträge zur Kenntnis der Bence Jonesschen Albuminurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.
8. Ellinger. Das Vorkommen des Bence Jonesschen Eiweisskörpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarkes und seine diagnostische Bedeutung. D. Arch. f. klin. Med. 1899 Bd. 62.
9. Jochmann u. Schumann. Zur Kenntnis des Myeloms. Münch. med. Wochenschr. 1901 u. Zeitschr. f. klin. Med. 1902 Bd. 46.
10. Kahler. Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Prager med. Wochenschr. 1889.
11. Kühne. Ueber Hemialbumosen im Harn. Zeitschr. f. Biol. 1883.
12. Magnus Levy. Ueber den Bence Jonesschen Eiweisskörper Zeitschr für physiol. Chemie 1900. Bd. 30.
13. Massini. Untersuchungen bei einem Fall von Bence Jonesscher Krankheit. D. Arch. f klin. Med. Bd. 104.
14. Mohr. V. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels II., 864 1907.
15. Mohr u. Staehelin. Handbuch der inneren Medizin 1912. B. 4.
16. Neubauer-Hupperts Lehrbuch. Analyse des Harns. 1913. II. S. 1184.
17. Rustizky. Multiple Myelome. D. Zeitschr. f. Chirurg 1873. B. 3.
18. Sexsmith. Multiple Myelome mit Bence Jonesscher Albuminurie. Centralblatt für innere Med. 1916.

19. Strub. Ueber Bence Jones. Albuminurie. Ing.-Diss. Erlangen 1905.

20. Süssmann Ueber einen neuen Fal von multipler Myelombildung, verbunden mit hochgradiger Albumosurie. Inaug.-Diss. Leipzig 1897.

21. Voit u. Salvendi. Zur Kenntnis der Bence Jonesschen Albuminurie. Münch. med. Wochenschr. 1904. Bd. 29.

22. Parkes Weber. Multiple Myelome u. Albumosurie. D. med Wochenschr. 1903. Vereinsbeilage Nr. 18.

Lebenslauf.

Verfaſſer vorliegender Arbeit, Hans Kirſt, wurde am 20. März 1892 als Sohn des verſtorbenen Rektors Adolf Kirſt in Halle a. S. geboren. Er iſt evangeliſcher Konfeſſion und preußiſcher Staatsangehöriger. Nach Erlangung des Reifezeugniſſes Michaelis 1911 am Stadtgymnaſium zu Halle a. S. bezog er die Univerſität Halle-Wittenberg. Im März 1914 beſtand er das Phyſikum. 1914-1918 war er Kriegsteilnehmer. Am 29. September 1919 beſtand er das mediziniſche Staatsexamen in Halle a. S. und erhielt gleichzeitig von Berlin die Approbation als praktiſcher Arzt.